

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

387 773 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2915/84

(51) Int.Cl.⁴ : C07D 403/14
C07D 401/14, 413/14

(22) Anmeldetag: 12. 9.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1988

(45) Ausgabetag: 10. 3.1989

(30) Priorität:

12. 9.1983 US 531519 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US-PS4361565 US-PS4305944

(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS COMPANY
10022 NEW YORK (US).

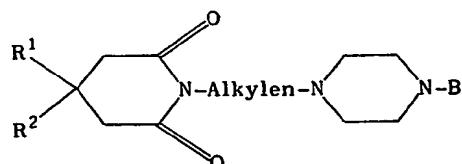
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-HETEROARYL-4-((2,5-PYRROLIDINDION-1-YL)AKLYL)PIPERAZIN-DERIVATEN

B
387 773
AT

DVR 0078018

Die Erfindung beschäftigt sich mit Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Kohlenstoffverbindungen mit Drogenwirkung und Bioeffekt. Es handelt sich dabei um die Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperazinderivaten, in welchen ein Substituent aus einem substituierten 2,5-Pyrrolidindion-Ringsystem besteht, das mittels seines Stickstoffatoms über eine Alkylenkette verknüpft ist, wobei der andere Substituent aus einem Heterocyclus, wie Pyridin, Pyrimidin oder Benzisothiazol besteht.

Verbindungen verwandter Art können allgemein durch den folgenden Strukturtyp dargestellt werden:



10 der im wesentlichen aus Glutarimididerivaten besteht, in welchen R¹ und R² Alkyl bedeuten oder zur Bildung von C₄- oder C₅-Alkylenbrücken miteinander verbunden sind und B für aromatische oder heteroaromatische Systeme mit wahlweisen Substituenten stehen. Diese und verwandte Verbindungen wurden als psychotrope Mittel hergestellt und werden in den folgenden Literaturstellen beschrieben.

15 Verbindungen der oben angegebenen Struktur, in welchen B für einen gegebenenfalls substituierten Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinylrest steht, sind beschrieben in:

Wu, US-PS Nr.3,398,151 erteilt am 20.8.1968,

Wu, US-PS Nr.3,558,777 erteilt am 26.1.1971.

Wu et al., J.Med.Chem., 12, 876-888 [1969]; 15, 447-479 [1972].

20 Wu et al., US-PS Nr.3,717,634 erteilt am 20.2.1973.

Wu et al., US-PS Nr.3,796,776 erteilt am 24.8.1976.

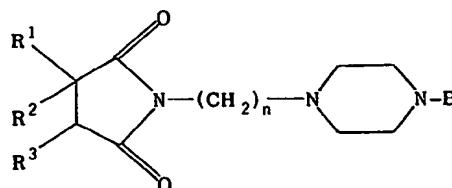
Temple et al., US-PS Nr.4,361,565 erteilt am 30.11.1982.

Temple, US-PS Nr.4,423,049, erteilt am 28.12.1981.

Es wird auch auf die US-PS Nr.4,411,901 vom 23.12.1981 von Temple hingewiesen, in welcher 25 B als Benzisothiazol beschrieben ist. Ebenfalls in dieser Anmeldung sind einige Verbindungen beschrieben, in welchen der andere Piperazinsubstituent aus 2,4-Thiazolidindionen oder spirosubstituierten 2,4-Thiazolidindionen besteht, die mit ihrem Stickstoffatom über eine Alkylenkette an den Piperazinring gebunden sind.

Keine der vorher erwähnten Literaturstellen beschreibt oder legt Verbindungen nahe, deren 30 Struktur substituierte 2,5-Pyrrolidindione umfaßt und die erfindungsgemäß hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft somit die Herstellung einer neuen Serie zentralnervensystem-aktiver Verbindungen, die durch die folgende allgemeine Formel gekennzeichnet sind



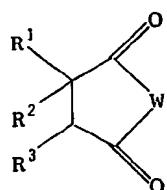
(I)

35 sowie von pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen derselben, wobei R¹ C₁₋₄-Alkyl, trifluormethyl, gegebenenfalls Z-substituiertes Phenyl mit Z gleich Halogen, oder R¹ zusammen mit R² eine C₄₋₅-Alkylenbrücke bedeutet, die ein kondensiertes gegebenenfalls Z-substituiertes Ringsystem enthält, wobei Z für Halogen steht, oder R¹ zusammen mit R³ einen kondensierten Cyclohexenylring oder einen gegebenenfalls ein- bis vierfach durch X¹ - X⁴ substituierten Phenylring mit X¹ - X⁴ unabhängig voneinander Halogen oder Nitro bilden kann, wobei weiters

5 R^2 C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls Z-substituiertes Phenyl mit Z in obengenannter Bedeutung darstellt oder R^2 fehlt, wenn R^1 und R^3 ein kondensiertes Phenylringsystem darstellen, oder R^2 zusammen mit R^1 eine oben definierte Alkylenbrücke bilden, R^3 Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R^1 einen oben angegebenen kondensierten Phenylring darstellt und B einen gegebenenfalls R^4 , R^5 -mono- oder disubstituierten heterocyclischen Benzisothiazol-, Pyridin- oder Pyrimidinrest mit R^4 und R^5 unabhängig voneinander C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Cyano oder Halogen und $n = 2$ bis 4 bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß

(a) unter geeigneten Reaktionsbedingungen eine Verbindung der Formel



(II)

mit einer Verbindung der Formel



(III)

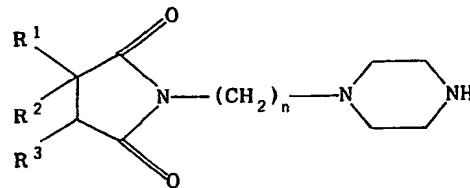
15 umgesetzt wird, in welchen R^1 , R^2 , R^3 und B die oben genannte Bedeutung haben und W für $\geq O$, $\geq NH$ oder $\geq N-(CH_2)_n-Q$, steht, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet und Q für eine geeignete Austauschgruppe, wie Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat, Tosylat, Mesylat od.dgl. steht, so daß

(1) wenn W für $\geq O$ steht, Y für $H_2N-(CH_2)_n-$ steht

(2) wenn W für $\geq NH$ steht, Y entweder $Q-(CH_2)_n$ oder bedeutet, und

(3) wenn W für $\geq N-(CH_2)_n-Q$ steht, Y Wasserstoff bedeutet, so daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, oder

20 (b) eine Verbindung der Formel



(VI)

mit einer Verbindung der Formel

Q-B

(VII)

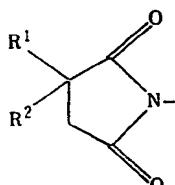
25 in welcher Q eine geeignete Austauschgruppe wie Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat, Tosylat, Mesylat od.dgl. bedeutet, zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird, worauf

(c) gegebenenfalls, wenn ein Salz einer Verbindung der Formel (I) gewünscht wird, diese Verbindung der Formel (I) mit einer pharmazeutisch anwendbaren Säure zur Herstellung eines Salzes der genannten Verbindung der Formel (I) gemischt wird.

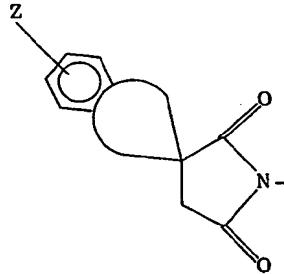
30 Ausgewählte Verbindungen, die Beispiele für die oben beschriebenen Strukturvarianten

darstellen, zeigten brauchbare psychotrope Eigenschaften, unter anderem die Umkehr der drogeninduzierten Katalepsie und eine Beruhigungswirkung, die durch eine angstlösende und/oder eine antipsychotische Wirkung gekennzeichnet ist.

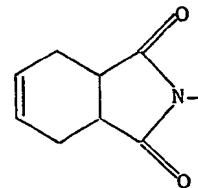
Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen entsprechen der oben gezeigten und beschriebenen Struktur I. Die betrachteten Verbindungsklassen zeichnen sich durch den substituierten 2,5-Pyrrolidindion-1-yl-Rest aus, wobei die vorliegenden Verbindungen einer der drei Strukturunterklassen [(1), (2) oder (3)] angehören:



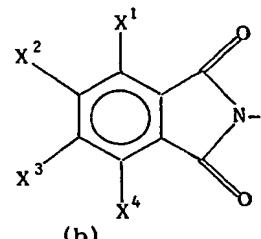
(1)



(2)



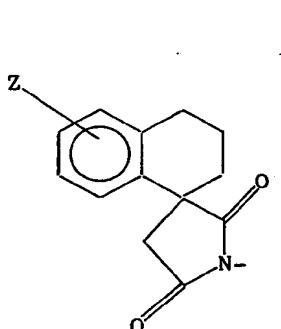
(a)



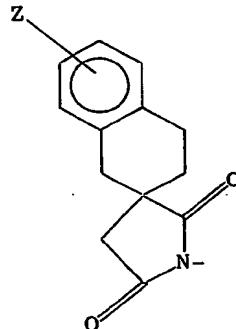
(b)

(3)

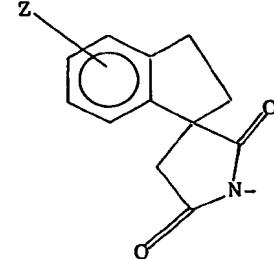
In diesen Strukturen haben R¹ und R² unabhängig voneinander, X¹ - X⁴ und Z die oben genannte Bedeutung. Detailliertere Darstellungen der durch (2) repräsentierten Strukturen werden im folgenden gezeigt, wobei B [aus Formel (I)] für 2-Pyrimidinyl steht.



(a)



(b)



(c)

[Variationen von Struktur (2)]

In der hier verwendeten Bedeutung steht Halogen für Fluor, Jod und vorzugsweise für Chlor und Brom, wobei das Symbol "C₁₋₄" sowohl geradkettige als auch verzweigte Kohlenstoffketten mit 1 bis inklusive 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Pharmazeutisch anwendbare Säureadditionssalze der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind jene, bei denen das Anion nicht wesentlich zu der Toxizität oder pharmakologischen Wirkung des Salzes beiträgt, so daß diese Salze pharmakologische Äquivalente der Basen der Formel (I) darstellen. Diese werden im allgemeinen zur Verwendung in der Medizin bevorzugt. In manchen Fällen haben sie physikalische Eigenschaften, die sie für die pharmazeutische Formulierung günstiger erscheinen lassen, wie Löslichkeit, Fehlen der Hygroskopizität, Verpreßbarkeit im Hinblick auf die Tablettenformulierung und Verträglichkeit mit andern Komponenten, mit

denen die Substanzen für pharmazeutische Zwecke eingesetzt werden. Die Salze werden routinemäßig durch Mischen der Basen der Formel (I) mit der ausgewählten Säure vorzugsweise durch Kontakt in Lösung unter Verwendung eines Überschusses von üblicherweise eingesetzten inerten Lösungsmitteln, wie Wasser, Äther, Benzol, Alkohol, z.B. Äthanol, Äthylacetat, Acetonitril usw. hergestellt.

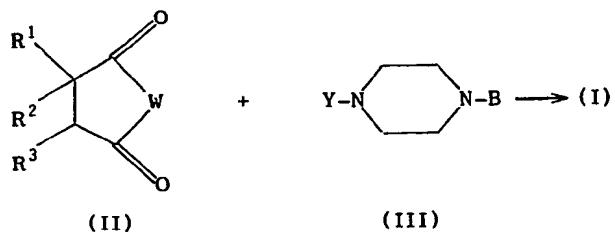
5 Die Salze können auch durch Methathese oder Behandlung mit einem Ionenaustauscherharz unter Bedingungen hergestellt werden, unter welchen das Anion eines Salzes der Substanz der Formel (I) durch ein anderes Anion derart ausgetauscht wird, daß eine Abtrennung der gewünschten Spezies wie z.B. durch Ausfällung aus einer Lösung oder Extraktion in ein inertes Lösungsmittel oder 10 Eluierung oder Retention an einem Ionenaustauscherharz möglich ist. Pharmazeutisch verwendbare Säuren für die Zwecke der Salzbildung von Substanzen der Formel (I) umfassen Schwefelsäure, Phosphorsäure, Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Jodwasserstoffsäure, Citronensäure, Essigsäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salpetersäure, Muconsäure, Isethionsäure, Palmitinsäure, Heptansäure u.a.m.

Ein einheitliches Verfahren, das verschiedene Ausführungsformen (A, B, C) umfaßt, wird 15 zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) eingesetzt. Dieses Verfahren kann nach Bedarf angepaßt werden, um die verschiedenen Verbindungen (I), auch wenn sie nicht speziell beschrieben sind, herzustellen. Für den Fachmann werden auch Variationen dieser Methoden zur Herstellung der gleichen Verbindungen in etwas unterschiedlicher Weise klar sein.

Zur speziellen Erläuterung werden bestimmte Beispiele angegeben.

Allgemeines Verfahren

20



In diesem Schema haben R¹, R², R³ und B die oben für die Formel (I) angegebene Bedeutung. Das Symbol "W" kann für >O, >NH oder >N-(CH₂)_n-Q stehen, wobei n 2 bis 4 bedeutet.

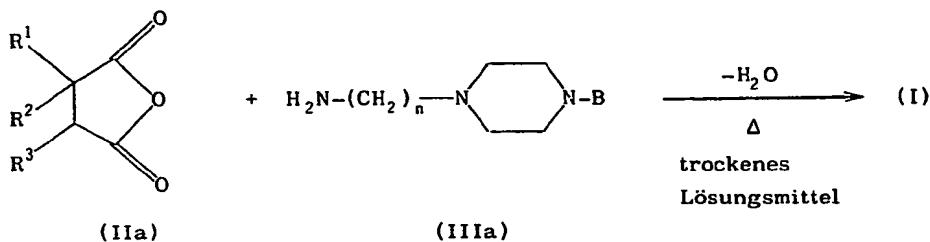
Das Symbol "Y" kann H₂N-(CH₂)_n- oder Q-(CH₂)_n- oder  Q[⊖] oder H bedeuten. Die Beziehung zwischen W und Y ist die folgende:

25

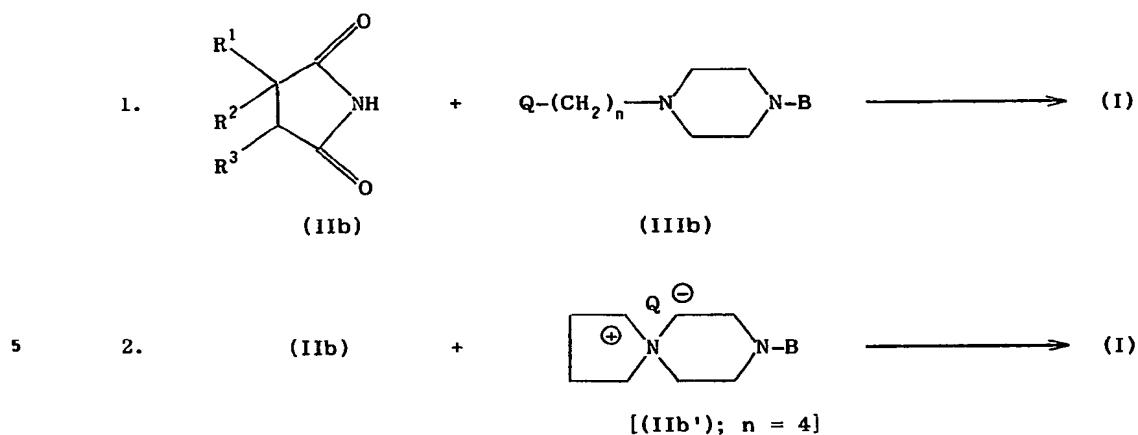
Verfahren	A	B	C
wenn W steht für:	>O (IIa)	>NH (IIb)	>N-(CH ₂) _n -Q (IIc)
dann bedeutet Y:	H ₂ N-(CH ₂) _n - (IIIa)	Q-(CH ₂) _n - oder  Q [⊖] (IIIb) (IIIb')	H (IIIc)

Das Symbol "Q" bezieht sich auf eine geeignete Austauschgruppe wie Chlor, Brom, Jod, Sulfat, Phosphat, Tosylat, Mesylat od.dgl.

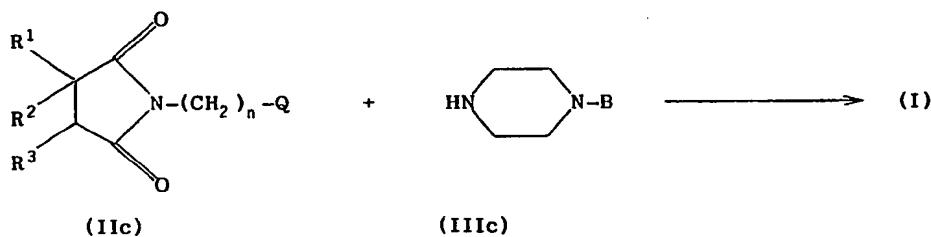
Verfahren A



Verfahren B

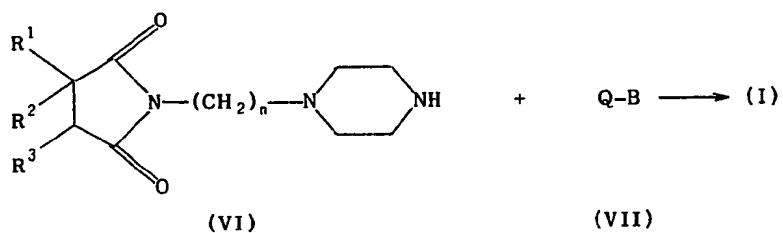


Verfahren C



Der Kondensationsprozeß von Verfahren A wird durch Rückflußkochen der Reaktionspartner in einem trockenen inerten Reaktionsmedium, wie Pyridin oder Xylool vorgenommen.

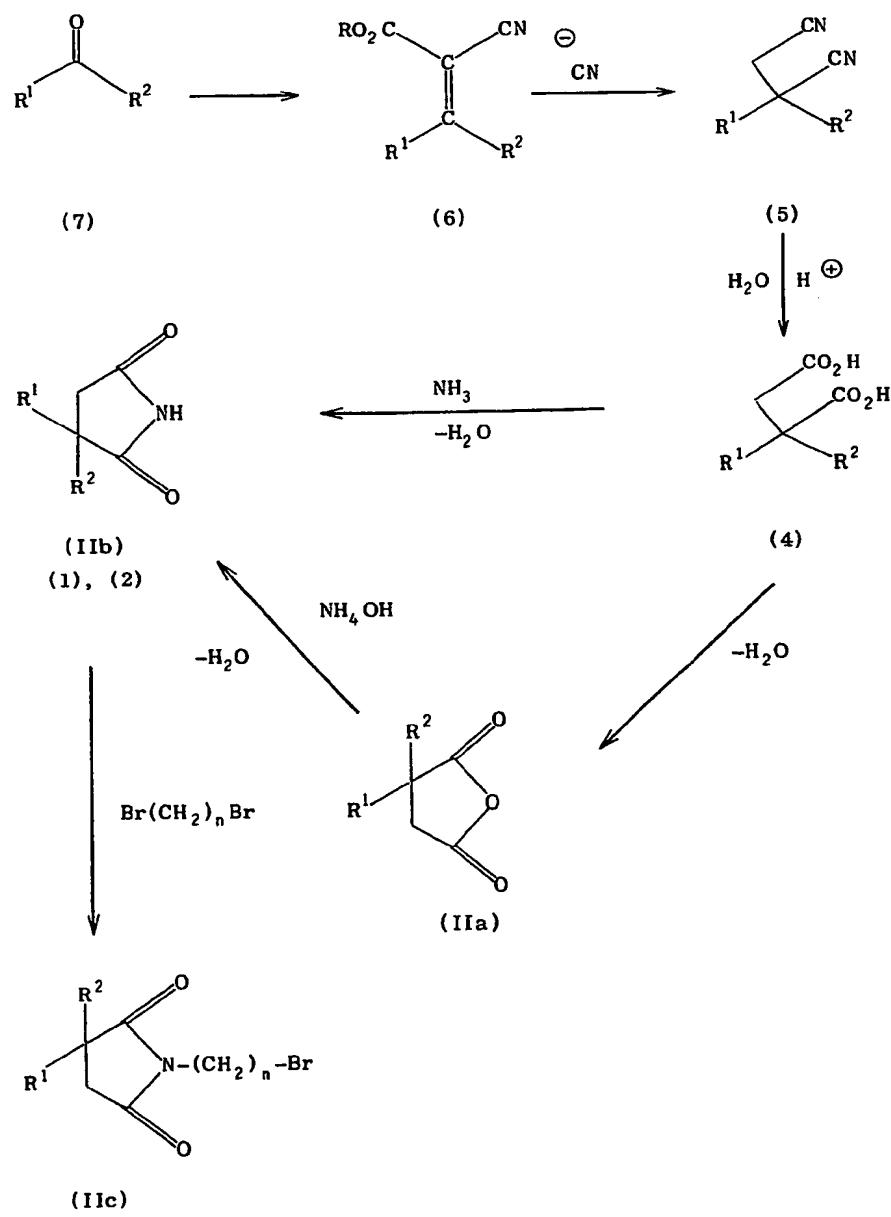
Für die Verfahren B und C wird der Prozeß unter Reaktionsbedingungen vor sich gehen lassen, die zur Gewinnung von tertiären Aminen durch Alkylierung sekundärer Amine geeignet sind. Die Reaktionskomponenten werden in einer geeigneten organischen Flüssigkeit auf eine Temperatur von etwa 60 bis etwa 150°C in Gegenwart eines Säurebindemittels erhitzt. Benzol, Dimethylformamid, Äthanol, Acetonitril, Toluol und n-Butylalkohol sind bevorzugte Beispiele der organischen flüssigen Reaktionsmedien. Das bevorzugte Säurebindemittel ist Kaliumcarbonat, jedoch können andere anorganische oder tertiäre organische Basen, wie andere Alkali- und Erdalkalimetallcarbonate, -bicarbonate oder -hydride und tertiäre Amine verwendet werden. Alle drei Verfahren sind ausreichend von Wu et al. in den genannten Patentschriften und Literaturstellen beschrieben und es im vorliegenden vollständig hierauf Bezug genommen. Als Beispiel einer Verfahrensvariante (Verfahren D) zur Herstellung der gleichen Verbindungen in etwas unterschiedlicher Weise kann ein N-substituiertes Piperazinylalkylpyrrolidindion (VI) mit einem geeigneten B-System (VII) umgesetzt werden, um ein Produkt der Formel (I) zu gewinn n. z.B.



Die Zwischenprodukte Bernsteinsäureanhydride oder Succinimide (2,5-Pyrrolidindione) der Formel (II) sind entweder käuflich erhältlich, in der chemischen Literatur beschrieben oder kurz hier angegeben. Die allgemeine Synthese dieser Zwischenverbindungen ist durch das folgende

Herstellung der Zwischenprodukte (II)

Schema 1 allgemeine Synthese



Im oben angegebenen Schema 1 haben R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung. Im wesentlichen stellt Schema 1 eine Knoevenagel-Kondensation eines Ketons oder Aldehyds mit Äthylcyanoacetat zur Gewinnung einer Vielzahl von α,β -ungesättigten Cyanoacetaten (6) dar. Die Umsetzung von (6) mit etwa 1 1/2 bis 2 Äquivalenten Kaliumcyanid ergibt das Dicyano-Zwischenprodukt (5), das eine säurekatalysierte Hydrolyse erfährt, um das Dicarbonsäure-Zwischenprodukt (4) zu ergeben. Die Standardmethode des Imidringschlusses einer Dicarboxylatverbindung, Aminolyse gefolgt von einer Dehydrierung, wurde eingesetzt. Auf diese Weise können die Zwischenprodukte (1), (2) von (II) erhalten werden. Die obige allgemeine Synthese wird in ihren Einzelreaktionen deutlicher in den folgenden Literaturstellen beschrieben:

10 1. New und Yevich, *Syntheses*, 1983, Nr.5, 388-389.
2. Crooks und Sommerville, *J.Pharm.Sci.*, 71, 291 [1982].
3. *Org.Syn.Collective Vol.3*, 615-616.
4. *Chemical Abstracts*, 82, 170573x [1975].

Die Phthalimide und Tetrahydronaphthalimid-Zwischenprodukte (3) sind allgemein im Handel 15 erhältlich. Verfahren zu ihrer Herstellung sind auch aus der chemischen Literatur zu ersehen.

Die Piperazin-Zwischenprodukte (III) sind in den oben erwähnten Patenten von Wu et al. und Temple et al. und bestimmten dort zitierten Literaturstellen ebenso wie in den oben genannten Patentanmeldungen von Temple beschrieben. Diese Verfahren sind auch auf die Herstellung anderer Piperazin-Zwischenverbindungen anwendbar, die nicht speziell hier angegeben 20 sind, die aber als Zwischenverbindungen für das erfindungsgemäße Verfahren erforderlich sind. Die notwendigen Modifikationen der obigen Verfahren zur Herstellung anderer Piperazin-Zwischenverbindungen liegen sehr wohl im Rahmen der Kenntnisse des chemischen Fachmanns.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind pharmakologisch wirkende Mittel mit psychotropen Eigenschaften. In dieser Hinsicht zeigen sie eine Beruhigungswirkung bei nicht 25 toxischen Dosen und sind von besonderem Interesse als anxiolytische und/oder antipsychotische Mittel. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind auch zur Umkehr der Katalepsie wirksam. Ausgewählte *in vivo*- und *in vitro*-Tierversuche bestätigen, daß die bevorzugten Verbindungen der Formel (I), bei welchen B für einen 2-Pyrimidinylrest steht, eine anxiolytische und/oder antipsychotische Wirkung haben. Die folgenden *in vivo*-Untersuchungen wurden als 30 Basis zur Bestimmung des Beruhigungsprofils und der Neigung zu Nebenwirkungen bei den vorliegenden Verbindungen verwendet.

<u>Verhaltenstest</u>	<u>Literaturstelle</u>
Unterdrückung des bedingten Fluchtreflexes (CAR)	Albert, <i>Pharmacologist</i> , 4, 152 [1962]; Wu et al., <i>J.Med.Chem.</i> , 12, 876-881 [1969]
Katalepsie	Costall et al., <i>Psychopharmacologia</i> , 34, 233-241 [1974]; Birkson, <i>J.Amer. Statist. Assoc.</i> , 48, 565-599 [1953]
Schutz gegen Norepinephrin-Sterblichkeit	Loew et al., <i>J.Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 93, 434-445 [1948]

Als weiteres Anzeichen für die psychotrope Wirksamkeit und Spezifität der vorliegenden Verbindungen kann die bekannte *in vitro*-Methode der Zentralnervensystem-Rezeptorbindung verwendet werden. Bestimmte Verbindungen (meist als Liganden bezeichnet) wurden identifiziert, die bevorzugt mit speziellen Stellen hoher Affinität im Gehirngewebe reagieren, welche mit der psychotropen Wirkung oder der Möglichkeit zu Nebeneffekten in Verbindung stehen. Die Inhibition der Bindung von strahlungsmarkierten Liganden an solche spezifische Stellen hoher Affinität wird als Maß für die Fähigkeit der Verbindung erachtet, *in vivo* die entsprechenden Funktionen 35 des Zentralnervensystems zu beeinflussen oder Nebenwirkungen hervorzurufen. Dieses Prinzip 40

wird bei dem folgenden in vitro-Versuch verwendet, der in Form eines Beispiels angegeben ist.

<u>Rezeptorverbindungsversuch</u>	<u>Literaturstelle</u>
Dopamin	Burt et al., Molec. Pharmacol., 12, 800 1976 ; Science, 196, 326 [1977]; Creese et al., Science, 192, 481 [1976].

Nach dem durch die obigen Untersuchungen aufgestellten pharmakologischen Profil weisen die repräsentativen Verbindungen der Formel (I) vielversprechende beruhigende Eigenschaften 5 auf, die sich entweder in einer anxiolytischen und/oder einer psycholytischen Wirkung zeigen und sind ziemlich wirksam beim CAR-Test, wobei sie orale ED₅₀-Werte von <100 mg/kg Körpergewicht aufweisen. Viele Verbindungen sind auch weitgehend inaktiv gegenüber der Dopamin-Bindung, wobei sie nanomolare IC₅₀-Werte von >1000 bei dem ³H-Spiperon-Dopamin-Bindungsversuch zeigen. Eine Wirkung beim CAR-Test mit nur geringer Wirkung bei diesem Spiperon-Test wird als Vorher- 10 sage einer selektiven anxiolytischen Wirkung beim Menschen erachtet. Was die Vorhersage der Möglichkeit von Nebenreaktionen betrifft, zeigen bestimmte Verbindungen der Formel (I), bei welchen R₃ für Wasserstoff steht, eine Wirkung bei dem Test zur Umkehr der durch Trifluoroperazin induzierten Katalepsie bei ED₅₀-Werten von <20 mg/kg p.o. Eine Wirksamkeit bei diesem Test deutet darauf hin, daß die Verbindungen nicht die Fähigkeit zur Auslösung unerwünschter 15 Nebenwirkungen, verbunden mit extrapyramidaler Symptomatologie haben. Eine andere Untersuchung zur Vorhersage von Nebenwirkungen mißt den Schutz gegen Norepinephrin-Letalität. Dieses Verfahren bezieht sich hauptsächlich auf die α-Blockierung und die unerwünschten Nebenwirkungen, die diese begleiten, wie Sedierung und Herabsetzung des Blutdrucks. Für die vorliegende Verbin- 20 dungsreihe wurde eine sehr geringe Wirkung bei diesem Versuch bei ED₅₀-Werten von >100 mg/kg für die meisten Glieder dieser Reihe festgestellt.

Als Beispiel für Verbindungen, der pharmakologisches Profil auf eine selektive anxiolytische Wirkung hindeutet, gelten zwei bevorzugte Verbindungen:

1'-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}spiro[1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3'-pyrroli- 25 din-2',5'-dion] (Beispiel 16) und 3,3-Diphenyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-2,5-pyr- rolidindion (Beispiel 9). Zwei bevorzugte Verbindungen, die eine Wirkung bezüglich der nichtdopamin- 30 ergischen antipsychotischen Wirkung erwarten lassen, sind 3-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 7) und 1'-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}spiro[2,3-dihydro-1H-inden-1,3'-pyrrolidin-2',5'-dion] (Beispiel 31).

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können zur Behandlung von Lebewesen 35 der Säugetierreihe, die psychotische oder Angstzustände zeigen, Verwendung finden, wobei diesen Lebewesen eine therapeutisch wirksame beruhigende Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzes derselben systemisch verabreicht wird. Eine wirksame Dosis reicht von etwa 0,01 bis 40 mg/kg Körpergewicht mit einer Dosierung, die von den gewünschten Wirkungen, der Verabreichungsart und bis zu einem gewissen Ausmaß 40 von der speziell gewählten Verbindung abhängt. Als bevorzugter Dosierungsbereich wird die Menge von 0,5 bis 1,5 mg/kg pro Tag, in aufgeteilter Dosierung, erachtet. Als systemische Verabreichung gilt die orale, rectale und parenterale (z.B. intramuskuläre, intravenöse und subcutane) Verabreichung. Im allgemeinen wird festgestellt werden, daß bei oraler Verabreichung einer erfindungsgemäß hergestellten Verbindung eine größere Menge des Wirkstoffes erforderlich 45 ist, um den gleichen Effekt wie mit einer parenteral verabreichten kleineren Menge zu erreichen. Für eine gute klinische Praxis ist es günstig, die vorliegenden Verbindungen in einem Konzentrationsbereich zu verabreichen, der wirkungsvolle anxiolytische Effekte ohne schädliche oder negative Nebeneffekte erzielt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können zum Zweck der Anxiolyse entweder 50 als einzelne therapeutische Mittel oder als Mischungen mit andern therapeutischen Mitteln verabreicht werden. In der Therapie werden sie im allgemeinen als pharmazeutische Zusammensetzungen verabreicht, die aus einer antidepressiv wirkenden Menge einer Verbindung der Formel (I) oder

eines pharmazeutisch anwendbaren Salzes derselben und einem pharmazeutisch einsetzbaren Träger besteht. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die etwa 1 bis 500 mg Wirkstoff pro Dosiereinheit enthalten, sind bevorzugt und werden üblicherweise in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Pulvern, wässrigen oder öligen Suspensionen, Sirupen, Elixieren und wässrigen Lösungen 5 zubereitet.

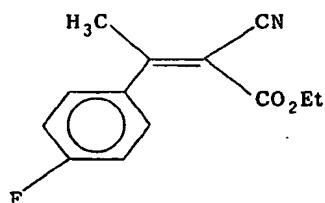
Die Art der eingesetzten pharmazeutischen Zusammensetzung wird selbstverständlich von der gewünschten Verabreichungsart abhängen. Beispielsweise können die oralen Zusammensetzungen in Form von Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Träger, wie Bindemittel (z.B. Sirupe, Akziensirup, Gelatine, Sorbit, Tragacanth oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. 10 Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Polyäthylenglykol oder Siliciumdioxyd), Zerteilungsmittel (z.B. Stärke) und Benetzungsmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat) enthalten. Für parenterale Zusammensetzungen werden Lösungen oder Suspensionen von Verbindungen der Formel (1) mit üblichen pharmazeutischen Trägern verwendet, wie z.B. eine wässrige Lösung für intravenöse Injektionen oder eine ölige 15 Suspension für intramuskuläre Injektionen.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen, die Herstellungsverfahren selbst und die biologische Wirkung der Verbindungen werden aus der Betrachtung der folgenden Beispiele deutlicher hervorgehen, die einzig zum Zweck der Erläuterung angegeben, jedoch nicht als Begrenzung des Erfindungsbereiches anzusehen sind. In den folgenden zur Erläuterung der Syntheseverfahren angegebenen Beispielen sind die Temperaturen in Celciusgraden angegeben und die Schmelzpunkte nicht korrigiert. Die Spektraldaten der kernmagnetischen Resonanz (NMR) beziehen sich auf die chemische Verschiebung (δ), die als Teile pro Million (ppm) gegenüber Tetramethylsilan (TMS) als Bezugsstandard ausgedrückt sind. Der für die verschiedenen Verschiebungen in den H NMR-Spektraldaten berichtete relative Bereich entspricht der Anzahl der Wasserstoffatome einer besonderen Funktionsart in dem Molekül. Die Art der Verschiebungen in bezug auf ihre Multiplizität wird als breites Singulett (bs), Singulett (s), Multiplett (m) oder Doublett (d) festgehalten. Die verwendeten Abkürzungen sind DMSO-d₆ (Deuterodimethylsulfoxid), CDCl₃ (Deuterochloroform) oder sind andere übliche Abkürzungen. Die Infrarot(IR)-Spektralangaben umfassen nur die Absorptionswellenzahlen (cm⁻¹), die Identifikationswerte für funktionelle Gruppen haben. 20 Die IR-Bestimmungen wurden unter Verwendung von Kaliumbromid (KBr) oder Verdünnungsmittel 25 vorgenommen. Die Elementaranalysen sind in Gewichtsprozent angegeben.

Beispiel 1: Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-(4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl)-2,5-pyrrolidindion

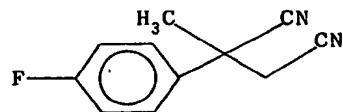
a) Äthyl-2-cyan-3-methyl-3-phenyl-2-propenoat (6)

35



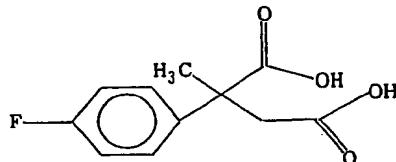
Eine Mischung von p-Fluoracetophenon (100 g, 0,72 Mol), Äthylcyanoacetat (81,8 g, 0,72 Mol), Ammoniumacetat (13 g, 0,17 Mol) und Essigsäure (34,7 g, 0,57 Mol) wird 24 h in Benzol (200 ml) unter kontinuierlicher Wasserabtrennung in einer Dean Stark-Falle unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Mischung wird mit Benzol (150 ml) verdünnt und mit Wasser extrahiert (2 x 300 ml). 40 Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), abfiltriert und im Vakuum zu einem braunen Öl eingengeht. Eine Kugelrohrdestillation (125 bis 127°/4 Pa) er gibt 108,4 g (64,3%) eines Produktes in Form eines gelbgrünen Öls.

b) 2-(4-Fluorphenyl)-2-methyl-butandinitril (5)



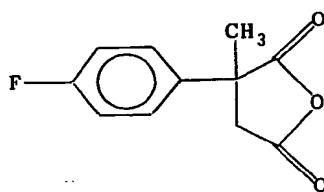
Eine Lösung des Produktes des obigen Beispiels 1 a) (50 g, 0,21 Mol) und von Kaliumcyanid (24,7 g, 0,38 Mol) wird 4 h in 90%igem wässrigem Äthanol (500 ml) unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum zu einem gummiartigen Feststoff eingeengt, der in Chloroform (250 ml) gelöst und mit Wasser (2 x 250 ml) extrahiert wird. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum zu einem braunen Öl eingeengt. Eine Kugelrohrdestillation dieses Materials ergibt 21,7 g (57,6%) des Produktes als hellgelbes Öl.

5 c) 2-(4-Fluorphenyl)-2-methyl-butandionsäure (4)



Eine Lösung des Dinitrilproduktes von Beispiel 1 b) (9,0 g, 0,05 Mol) und von Natriumhydroxyd (20,0 g, 0,50 Mol) wird 36 h in 40%igem wässrigem Äthanol (200 ml) unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit konz. HCl stark sauer gemacht und Äthyläther (3 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum zu einem weißen Feststoff eingeengt. Der Feststoff wurde aus Wasser (50 ml) umkristallisiert und ergab 6,1 g (98%) des Produktes als weißen Feststoff mit dem Schmelzpunkt 149 bis 152,5°.

15 d) 2-(4-Fluorphenyl)-2-methyl-bernsteinsäureanhydrid

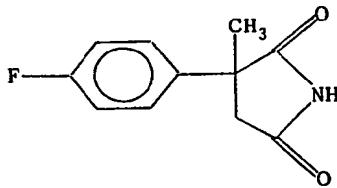


(IIa)

Eine Lösung des in Beispiel 1 c) hergestellten Diazids (7 g, 0,034 Mol) in 18 g Essigsäureanhydrid wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt und ergab eine hellbraune Lösung. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum zu einem sirupförmigen Produkt eingeengt. Dieses sirupartige Anhydrid

20 kann ohne weitere Reinigung verwendet oder durch Destillation gereinigt werden.

e) 2-(4-Fluorphenyl)-2-methyl-succinimid

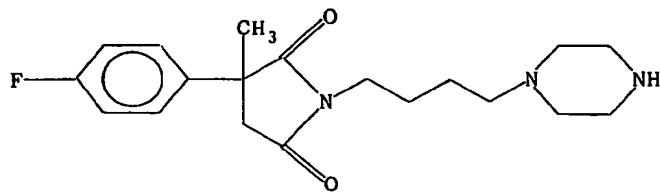


(IIb)

Das nach Beispiel 1 d) hergestellte Bernsteinsäureanhydrid-Produkt (6 g, 0,029 Mol) wurde mit 25 g NH_4OH gemischt, was zu einer heftigen exothermen Reaktion führte. Nach Abklingen der spontanen Reaktion wurde die Mischung aus ammoniakhaltigem weißem Feststoff 30 min auf 120° erwärmt. Der Überschuß an Ammoniak wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand etwa 45 min auf 200° erwärmt, worauf die Dampfentwicklung aufhörte. Nach dem Abkühlen verfestigte sich die klare Schmelze zu einer weißen Substanz, die aus Isopropylalkohol umkristallisiert wurde. Es wurden insgesamt 5,5 g (91%) des Succinimid-Produktes

25 30 erhalten.

f) 3-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-[4-(1-piperazinyl)butyl]-2,5-pyrrolidindion

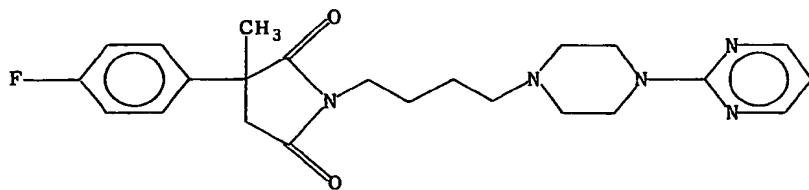


(VI)

Eine Mischung des nach Beispiel 1 e) gewonnenen Succinimids (14,2 g, 0,06 Mol), mit 1,4-Dibrombutan (37,0 g, 0,17 Mol) und Kaliumcarbonat (15,8 g, 0,11 Mol) wird 12 h gerührt und in Acetonitril (200 ml) unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum eingeengt, wobei das 1-(4-Brombutyl)-3-(4-fluorphenyl)-3-methyl-2,5-pyrrolidindion (IIc) als Öl erhalten wird. Das Öl kann als solches oder nach einer Reinigung durch Kugelrohrdestillation verwendet werden.

Eine Mischung von Produkt (IIc) (28,2 g, 0,08 Mol), Piperazin (35,4 g, 0,41 Mol) und Kaliumcarbonat (34,1 g, 0,25 Mol) wird 48 h in Acetonitril (250 ml) unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird filtriert und im Vakuum zu einem Öl eingedickt, das zwischen Chloroform und Wasser verteilt wird. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) filtriert und im Vakuum zu einem Öl eingeengt, das in Äthanol (100 ml) gelöst und mit äthanolischer Chlorwasserstoffsäure (7 N) behandelt wird. Nach dem Abkühlen werden 27,0 g (80,5%) des Produktes als weißes Dihydrochlorid-Salz mit dem Schmelzpunkt 240 bis 247° gewonnen.

g) 3-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,5-pyrrolidindion



(I)-(1)

Eine Mischung des oben nach Beispiel 1 f) hergestellten Piperazin-Produktes (VI) (6,0 g, 0,014 Mol) mit 2-Chlorpyrimidin (1,67 g, 0,014 Mol) und Kaliumcarbonat (3,8 g, 0,028 Mol) wird in Acetonitril (100 ml) 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird filtriert, das Volumen geringfügig herabgesetzt, und mit äthanolischer Salzsäure (7 N) behandelt. Das Abkühlen führt zu einer Kristallisierung des Hydrochlorid-Salzes, welches als weißer Feststoff gewonnen wird (4,5 g, 74,2%) Schmp. 160 bis 163° (Zers.).

Analyse:

Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_2\cdot\text{HCl}$: C 61,79, H 6,02, N 14,42.

Gefunden: C 61,68, H 5,96, N 14,11.

NMR (DMSO- d_6): 1,64 (3, s); 1,67 (4, m); 3,01 (2, s); 3,12 (4, m); 3,49 (6, m); 4,25 (2, m); 7,25 (5, m); 8,14 [1, dd (2,0, 7,8 Hz)]; 8,46 [1, dd (2,0, 5,0 Hz)]; 11,68 (1, bs).

IR (KBr): 835, 1230, 1440, 1510, 1555, 1590, 1695, 1775, 2210, 2560 und 2940 cm^{-1} .

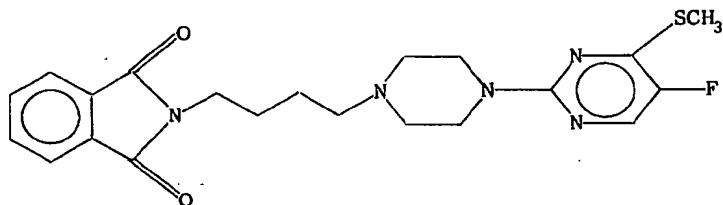
Dieses genannte Syntheseverfahren stellt eine Methode zur Herstellung von Verbindungen (I) nach dem oben besprochenen Verfahren D dar. Das gleiche Produkt kann durch geeignete Anpassung der andern Methoden A-C hergestellt werden. Zur Illustration von Verfahren B:

Eine Mischung des nach Beispiel 1 e) hergestellten Succinimids (2,2 g, 0,01 Mol) mit 8-(2-Pyrimidinyl)-8-aza-5-azonia-spiro[4,5]decan-Bromid [(IIb')], 3,0 g, 0,01 Mol] und Kalium-

carbonat (3,3 g, 0,024 Mol) wurde 36 h in Dimethylformamid unter Rückfluß gekocht. Die gekühlte Lösung wurde abfiltriert, im Vakuum zu einem Sirup eingeengt, der in Chloroform gelöst und in Wasser (2 x 100 ml) extrahiert wurde. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum zu einem gelben Sirup eingeengt, der durch Chromatographie unter Eluierung mit 20%igem Äthanol-Chloroform gereinigt wurde. Das aus den gewünschten chromatographischen Fraktionen isolierte Material wurde in Isopropanol gelöst und mit äthanolischer HCl in das oben gekennzeichnete gewünschte Produkt übergeführt.

Beispiel 2: 2-[4-{4-[5-Fluor-4-(methylthio)-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

10



(I)-(3)

Eine Mischung 8-(5-Fluor-4-methylthio-2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decan-Bromid (9,76 g, 0,027 Mol) und Phthalimid-Kaliumsalz (5,0 g, 0,027 Mol) wird 16 h in Dimethylformamid (100 ml) unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum abgetrennt und die Mischung in Chloroform (100 ml) gelöst und mit Wasser (2 x 50 ml) extrahiert. Die organische 15 Phase wird abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), abfiltriert und im Vakuum zu einer gummiartigen Masse eingeengt, die in Äthanol (50 ml) gelöst und mit äthanolischer HCl behandelt wird. Das Produkt kristallisiert beim Abkühlen und ergibt 12,9 g (93,0) des Produktes als weißes festes Hydrochlorid-Salz. Schmp. 235 bis 237°.

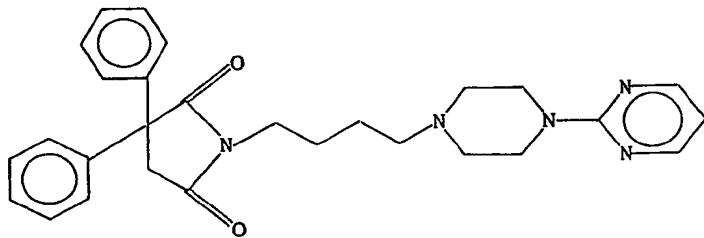
Analysen:

20 Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$: C 54,14, H 5,41, N 15,03.
Gefunden: C 54,25, H 5,34, N 15,06.

NMR (DMSO-d_6): 1,73 (4, m); 2,51 (3, s); 3,09 (4, m); 3,58 (6, m); 4,69 (2, m); 7,86 (4, m); 8,19 [1, d (1,8 Hz)]; 11,63 (1, bs).

IR (KBr): 725, 1440, 1500, 1550, 1585, 1715, 1770, 2500 und 2940 cm^{-1} .

25 Beispiel 3: 3,3-Diphenyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-2,5-pyrrolidindion



Eine Mischung von 1-(4-Brombutyl)-3,3-diphenyl-2,5-pyrrolidindion [hergestellt durch Reaktion von 3,3-Diphenyl-2,5-pyrrolidindion mit 1,4-Dibrombutan und Kaliumcarbonat in Acetonitril unter Rückfluß), 4,1 g, 0,01 Mol], 1-(2-Pyrimidinyl)piperazin (1,75 g, 0,01 Mol) und Kaliumcarbonat (2,94 g, 0,02 Mol) wird 12 h in Acetonitril (300 ml) unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zu einem Öl eingedampft, das zwischen Wasser und Chloroform verteilt wird. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), abfiltriert und zu einem Öl eingedampft, das in Isopropanol gelöst wird. Die Behandlung dieser Lösung mit äthanolischer HCl führt zur Kristallisation des weißen Hydrochlorid-Salzes (4,2 g, 83%), Schmp. 201,5 30 bis 203,5°.

Analyse:

Berechnet für $C_{28}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$: C 66,46, H 6,38, N 13,84.
Gefunden: C 66,31, H 6,42, N 13,64.

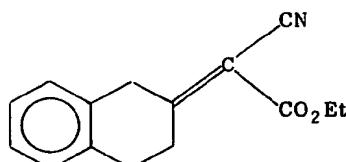
5 NMR (DMSO- d_6): 1,64 (4, m); 3,05 (4, m); 3,50 (6, m); 3,60 (2, s); 3,68 (2, m); 6,74 [1, t (4,4 Hz)]; 7,34 (10, s); 8,45 [2, d (4,4 Hz)]; 11,78 (1, bs).

IR (KBr): 700, 765, 1445, 1495, 1550, 1585, 1700, 1775, 2450 und 2940 cm^{-1} .

Beispiel 4: Herstellung von 1'-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}spiro[1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3'-pyrrolidin-2',5'-dion]

a) Äthyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,2'-cyanoacetat (6)

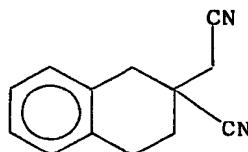
10



Eine Mischung von 125 g (0,85 Mol) β -Tetralon, 96,16 g (0,85 Mol) Äthylcyanoacetat, 15,2 g (0,197 Mol) Ammoniumacetat und 42 g (0,70 Mol) Essigsäure wurde in Benzol (200 ml) 24 h unter Rückfluß gekocht und dabei ständig das Wasser in einer Dean Stark-Falle abgetrennt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde mit weiterem Benzol (200 ml) verdünnt und mit Wasser 15 (3 x 250 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4), im Vakuum eingeengt und destilliert, um einen orangefarbenen Sirup zu ergeben (80 g, 39% Ausbeute), Schmp. 172 bis 185° bei 13,3 Pa. Der Sirup wurde beim Abkühlen fest und wurde aus Benzol umkristallisiert, um einen obersfarbenen Feststoff mit dem Schmp. 94 bis 103° zu ergeben.

b) 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2,2'-butandinitril (5)

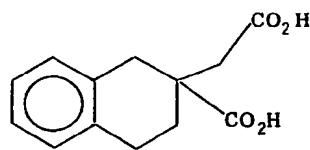
20



Eine Mischung des oben nach Beispiel 4 a) bereiteten Zwischenproduktes (79,8 g, 0,33 Mol) mit Kaliumcyanid (41,7 g, 0,64 Mol) in 65%igem wässrigem Äthanol (500 ml) wurde 48 h unter Rückfluß gekocht. Die dunkle Lösung wurde im Vakuum zu einem dunklen Sirup eingeengt, der in Chloroform (400 ml) gelöst und mit Wasser (3 x 100 ml) extrahiert wurde. Die organische 25 Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), abfiltriert und im Vakuum zu einem dunklen Sirup eingeengt. Der Sirup wurde destilliert und ergab ein Produkt in Form eines grüngelben Sirups (38,7 g, 60% Ausbeute), Schmp. 145 bis 153° bei 26,6 Pa. Beim Stehen wurde die Oberfläche fest und ergab einen Feststoff mit dem Schmp. 75 bis 79°.

c) 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2,2'-butandionsäure (4)

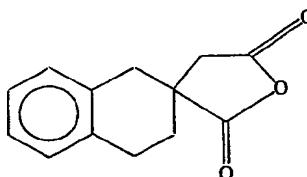
30



Eine Lösung von Natriumhydroxyd (108 g, 2,7 Mol) und 36,0 (0,18 Mol) des nach Beispiel 4 b) hergestellten Dinitril-Produktes wurde unter Rückfluß 48 h in 30%igem Äthanol (700 ml) erhitzt. Die Lösung wurde dann langsam mit konz. HCl angesäuert und nach dem Abkühlen mit Chloroform (3 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Waschlösungen wurden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4), 35 abfiltriert und im Vakuum eingeengt, wobei 41 g (97,6%, Ausbeute) des Diazid-Produktes als

schmutzigweißer Feststoff erhalten wurden.

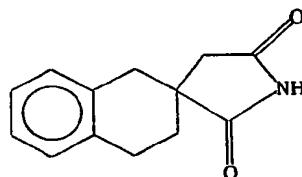
d) Spiro-1,2,3,-4-tetrahydronaphthalin-2,3-bernsteinsäureanhydrid



(IIa)

Eine Mischung des Diazid-Produktes (hergestellt nach dem obigen Beispiel 4 c), 35 g, 5 0,149 Mol) mit einem dreifachen Gewichtsüberschuß von Essigsäureanhydrid wurde 12 h unter Rückfluß gekocht und ergab eine dunkelbraune Lösung. Die Lösung wurde abgekühlt und das überschüssige Essigäureanhydrid im Vakuum abdestilliert. Die resultierende dunkle Masse verfestigte sich und ergab 32 g (99% Ausbeute) Rohprodukt. Die Umkristallisation aus Chloroform-Skelly B ergab einen weißen Feststoff (Schmp. 98 bis 100,5°).

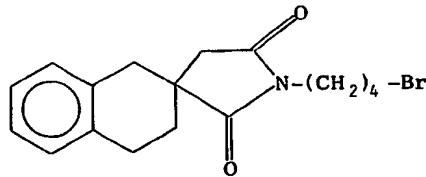
10 e) Spiro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3'-pyrrolidin-2',5'-dion



(IIb)

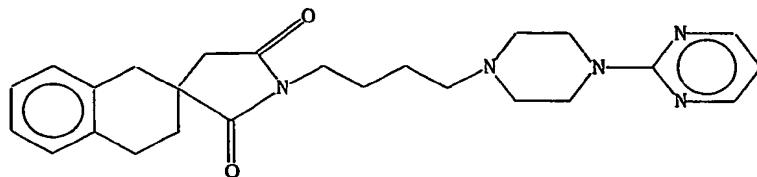
Eine Lösung des Bernsteinsäureanhydrid-Zwischenproduktes (hergestellt nach dem obigen Beispiel 4 d), 32,0 g, 0,148 Mol) in Acetonitril (250 ml) und dem fünffachen Gewichtsüberschuß an 30%igem Ammoniumhydroxyd wurde 2,5 h unter Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum zu 15 einem dunklen gummiartigen Produkt eingeengt. Der Gummi wurde mit Xylol gemischt und dann unter einer Dean Stark-Falle unter Rückfluß erhitzt bis die Wasserentwicklung aufhörte (etwa 4 h). Die dunkel gefärbte Lösung wurde im Vakuum zu einem Feststoff eingeengt, der aus Isopropanol (130 ml) umkristallisiert wurde und 24 g (75,4%) des Produktes als schmutzig-weißen Feststoff mit dem Schmp. 234 bis 236° ergab.

20 f) 1'-(4-Brombutyl)spiro[1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3'-pyrrolidin-2',5'-dion]



Eine Lösung des Succinimid-Zwischenproduktes (hergestellt nach dem obigen Beispiel 4 e), 22,5 g, 0,104 Mol) mit 1,4-Dibrombutan (29,1 g, 0,135 Mol) und Kaliumcarbonat (41,4 g, 0,3 Mol) wurde 20 h in Acetonitril (300 ml) unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde filtriert und im 25 Vakuum zu einem bernsteinfarbenen Sirup eingedampft. Die Destillation des Sirups ergab 18 g (49,5%) eines hellen viskosen Sirups mit dem Schmp. 185 bis 220° bei 13,3 Pa.

g) 1'-(4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl)spiro[1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3'-pyrrolidin-2',5'-dion]



(I)-(2)

Eine Mischung des Butylbromid-Zwischenproduktes (hergestellt nach dem obigen Beispiel 4 f), 3,9 g, 0,011 Mol mit 1-(2-Pyrimidinyl)piperazin (1,82 g, 0,011 Mol) wurde in Acetonitril (100 ml) 24 h lang mit 2,76 g (0,02 Mol) Kaliumcarbonat erhitzt. Die heiße Lösung wurde filtriert und 5 im Vakuum zu einem Feststoff eingeengt, der in Chloroform (100 ml) aufgenommen und mit Wasser (2 x 100 ml) extrahiert wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum zu einem Feststoff eingeengt, der in Acetonitril (40 ml) gelöst und mit 1,62 ml 7N äthanolischer HCl behandelt wurde. Das Abkühlen führte zur Kristallisation von 3,5 g (68,6% Ausbeute) eines weißen Feststoffes, der aus Acetonitril-Äthanol (2:1) umkristallisiert wurde, um das Produkt als Hydrochlorid-Salz mit dem Schmp. 241 bis 243,5° zu ergeben.

Analyse:

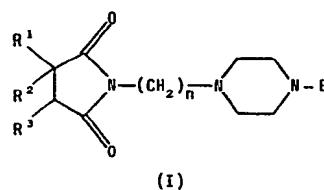
Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: C 63,89, H 6,86, N 14,90.
 Gefunden: C 63,76, H 6,79, N 14,68.

15 NMR (DMSO- d_6): 1,76 (6, m); 2,36 [1, d (17,6 Hz)]; 2,72 [1, d (17,6 Hz)]; 3,00 (8, ml);
 3,44 (6, m); 4,67 (2, m); 6,72 [1, t (4,5 Hz)]; 7,09 (4, m); 8,42 [2, d (4,5 Hz)]; 11,75 (1, bs).

IR (KBr): 750, 1440, 1550, 1585, 1700, 1770, 2500 und 2930 cm^{-1} .

Die folgenden Produkte der Formel (I) können nach den obigen speziell erläuterten Syntheseschamata hergestellt werden:

Weitere Produkte



(I)

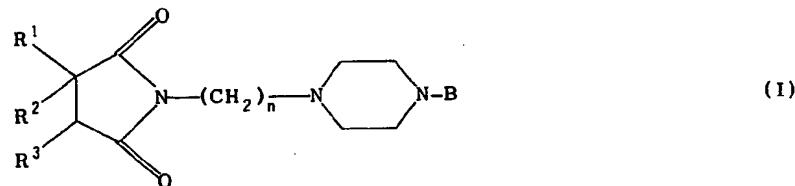
Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	n	B	Schmp. (°C)
Unterklasse 1						
17	Phenyl	Methyl	H ₂	4	2-Pyrimidinyl	190-200
18	p-Fluorophenyl	Methyl	H ₂	2	2-Pyrimidinyl	214-216
19	p-Fluorophenyl	Methyl	H ₂	3	2-Pyrimidinyl	185-189
20	p-Fluorophenyl	Methyl	H ₂	4	2-(3-Cyanopyridyl)	168-170,5
21	p-Fluorophenyl	Methyl	H ₂	4	3-Benzisothiazolyl	188-189,5
22	Phenyl	Trifluoromethyl	H ₂	4	2-Pyrimidinyl	185-186
23	Phenyl	Phenyl	H ₂	4	2-(3-Cyanopyridyl)	179-182
24	Phenyl	Phenyl	H ₂	4	3-Benzisothiazolyl	188-189,5

Tabelle (Fortsetzung)

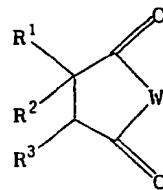
Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	n	B	Schmp. (°C)
Unterklasse 2						
26	1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin)		H ₂	4	2-Pyrimidinyl	241-247
27	1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin)		H ₂	4	2-(3-Cyanopyridyl)	196-198
28	1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin)		H ₂	4	3-Benzisothiazolyl	207-212
29	1-Indanyl		H ₂	4	2-Pyrimidinyl	241-248
Unterklasse 3						
31	benzo			4	2-Pyrimidinyl	137-139,5
32	2,3-dichlorbenzo			4	2-Pyrimidinyl	145-146,5
33	1,2,3,4-tetrachlorbenzo			4	2-Pyrimidinyl	154-156
34	2-nitrobenzo			4	2-Pyrimidinyl	130-133
35	1,4,5,6-tetrahydrobenzo			4	2-Pyrimidinyl	209-210
36	2-nitrobenzo			4	2-(3-Cyanopyridyl)	205-208

P A T E N T A N S P R Ü C H E :

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

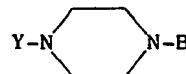


oder eines pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzes derselben, wobei R¹ C₁₋₄-Alkyl,
 5 Trifluormethyl, gegebenenfalls Z-substituiertes Phenyl mit Z gleich Halogen, oder R¹ zusammen
 mit R² eine C₄₋₅-Alkylenbrücke bedeutet, die ein kondensiertes gegebenenfalls Z-substituiertes
 Ringsystem enthält, wobei Z für Halogen steht, oder R¹ zusammen mit R³ einen kondensierten
 Cyclohexenylring oder einen gegebenenfalls ein- bis vierfach durch X¹ - X⁴ substituierten
 Phenylring mit X¹ - X⁴ unabhängig voneinander Halogen oder Nitro bilden kann, wobei weiters
 10 R² C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls Z-substituiertes Phenyl mit Z in obengenannter Bedeutung darstellt
 oder R² fehlt, wenn R¹ und R³ ein kondensiertes Phenylringssystem darstellen, oder R² zusammen
 mit R¹ eine oben definierte Alkylenbrücke bilden, R³ Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit
 R¹ einen oben angegebenen kondensierten Phenylring darstellt und B einen gegebenenfalls R⁴, R⁵-mo-
 no- oder disubstituierten heterocyclischen Benzisothiazol-, Pyridin- oder Pyrimidinrest mit R⁴ und
 15 R⁵ unabhängig voneinander C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Cyano oder Halogen
 und n = 2 bis 4 bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß
 (a) unter geeigneten Reaktionsbedingungen eine Verbindung der Formel



(II)

mit einer Verbindung der Formel



(III)

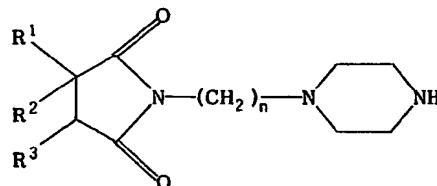
umgesetzt wird, in welchen R¹, R², R³ und B die oben genannte Bedeutung haben und W für >O, >NH oder >N-(CH₂)_n-Q steht, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und Q für eine geeignete Austauschgruppe, wie Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat, Tosylat, Mesylat od.dgl. steht, so daß

(1) wenn W für >O steht, Y für H₂N-(CH₂)_n- steht,

(2) wenn W für >NH steht, Y entweder Q-(CH₂)_n oder  Q[⊖] bedeutet, und

(3) wenn W für >N-(CH₂)_n-Q steht, Y Wasserstoff bedeutet, so daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, oder

(b) eine Verbindung der Formel



(VI)

mit einer Verbindung der Formel

15



(VII)

in welcher Q eine geeignete Austauschgruppe wie Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat, Tosylat, Mesylat od.dgl. bedeutet, zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird, worauf

(c) gegebenenfalls, wenn ein Salz einer Verbindung der Formel (I) gewünscht wird, diese Verbindung der Formel (I) mit einer pharmazeutisch anwendbaren Säure zur Herstellung eines Salzes der genannten Verbindung der Formel (I) gemischt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei W für >O steht und die Reaktionsbedingungen ein Erhitzen unter Rückfluß der Reaktionspartner in einem trockenen inerten Reaktionsmedium wie Pyridin oder Xylol umfassen.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei W für >NH oder >N-(CH₂)_n-Q steht und die Reaktionskomponenten unter Bedingungen umgesetzt werden, die für die Herstellung tertiärer Amine durch Alkylierung von sekundären Aminen geeignet sind.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. (VI) eine solche verwendet wird, bei der R¹ für eine C₁₋₄-Alkyl-, 30 Trifluormethyl-, gegebenenfalls Z-substituierte Phenylgruppe mit Z gleich Halogen steht, R² eine gegebenenfalls Z-substituierte Phenylgruppe und R³ Wasserstoff bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. (VI) eine solche verwendet wird, bei der R¹ und R² gemeinsam

für eine C_{4-5} -Alkylenbrücke stehen, die ein gegebenenfalls Z-substituiertes Phenylringssystem mit Z gleich Halogen enthält, und bei der R^3 Wasserstoff bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. (VI) eine solche verwendet wird, bei der R^1 und R^3 gemeinsam 5 einen kondensierten Cyclohexenyrring oder einen gegebenenfalls ein- bis vierfach durch $X^1 - X^4$ substituierten Phenylring, mit $X^1 - X^4$ unabhängig voneinander Halogen oder Nitro, bilden und R^2 fehlt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (III) bzw. (VII) eine solche gewählt wird, bei der B für den 2-Pyrimidinylrest 10 steht.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 3-Methyl-3-phenyl-1- { 4- [4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl } -2,5-pyrrolidindion oder dessen pharmazeutisch einsetzbarem Säuradditionssalz 1-(4-Brombutyl)-3-methyl-3-phenyl-2,5-pyrrolidindion mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin umgesetzt wird.

15 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 3-(4-Fluor-phenyl)-3-methyl-1- { 4- [4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl } -2,5-pyrrolidindion oder dessen pharmazeutisch einsetzbarem Salz 3-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-[4-(1-piperazinyl)butyl] -2,5-pyrrolidindion mit 2-Chlorpyrimidin umgesetzt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 3,3-Diphenyl-1- { 4- [4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl } -2,5-pyrrolidindion oder dessen pharmazeutisch einsetzbarem Salz 1-(4-Brombutyl)-3,3-diphenyl-2,5-pyrrolidindion mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin umgesetzt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 3,3-Diphenyl-1- { 4- [4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl] butyl } -2,5-pyrrolidindion oder dessen pharmazeutisch einsetzbarem Salz 1-(4-Brombutyl)-3,3-diphenyl-2,5-pyrrolidindion mit 1-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-piperazin umgesetzt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 1'- { 4- [4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl } spiro [1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3'-pyrrolidin-2',5'-dion] oder dessen pharmazeutisch einsetzbarem Salz 1'-(4-Brombutyl)-spiro [1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3'-pyrrolidin-2',5'-dion] mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin umgesetzt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 1'- { 4- [4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl } spiro [2,3-dihydro-1H-inden-1,3'-pyrrolidin-2',5'-dion] oder dessen pharmazeutisch einsetzbarem Salz 1'-(4-Brombutyl)-spiro [2,3-dihydro-1H-inden-1,3'-pyrrolidin-2',5'-dion] mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin umgesetzt wird.

35 14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 2- { 4- [4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl } -1H-isoindol-1,3(2H)-dion oder dessen pharmazeutisch einsetzbarem Salz 2-(4-Brombutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin umgesetzt wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)